

Die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva
und von Chlorpromazin auf die Elimination
von Noradrenalin am isolierten Kaninchenherzen

von

MICHAEL MANNS

—
1976
—

Die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva
und von Chlorpromazin auf die Elimination
von Noradrenalin am isolierten Kaninchenherzen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

MICHAEL MANNS

aus Koblenz

Mainz 1975



DIE WIRKUNG VON TRIZYKLISCHEN ANTIDEPRESSIVA UND VON
CHLORPROMAZIN AUF DIE ELIMINATION VON NORADRENALIN
AM ISOLIERTEN KANINCHENHERZEN

von

Michael Manns



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555607_0083

Fachbereichsdekan:	Professor Dr. P. Klein
Referent:	Professor Dr. E. Muscholl
Korreferent:	Professor Dr. H. Kilbinger

Tag der mündlichen Prüfung:	20. Oktober 1976
--------------------------------	------------------

MEINEN LIEBEN ELTERN IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. METHODEN

1. Perfusion der isolierten Kaninchenherzen
2. Registrierung der mechanischen Herzaktionen und der Herzfrequenz
3. Versuchsablauf
4. Isolierung von Noradrenalin aus den Perfusaten
5. Fluorometrische Bestimmung der Proben
6. Auswertung der Registrierung der mechanischen Herzaktionen und der Herzfrequenz
7. Substanzen

C. ERGEBNISSE

- I. Die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit (Kontrollversuche)
- II. Die Wirkung von Pharmaka auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit
 1. Doxepin
 2. Noxiptilin
 3. Desmethylimipramin
 4. Chlorpromazin
 5. Dibenzepin
 6. Iprindol
 7. Zusammenfassung aller Eliminationswerte
- III. Der Einfluß von Arrhythmien auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit

D. DISKUSSION

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

In der Literatur gibt es viele Berichte über die Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva und von Chlorpromazin am Herzen. Zahlreiche tödliche Vergiftungen wurden beschrieben (Breyer und Remmer, 1971; Williams und Sherter, 1971; Sedal et al., 1972; Glogner et al., 1973). Aber auch die Applikation dieser Pharmaka über längere Zeit in therapeutischen Dosen kann zu Nebenwirkungen am Herzen führen (Coull et al., 1970; Moir et al., 1972; Moccetti et al., 1971). Diese Nebenwirkungen reichen von plötzlichen Todesfällen infolge eines Herzinfarkts, besonders bei älteren Sklerotikern, bis zu Veränderungen, die entweder im Ruhe-EKG sichtbar werden oder erst im Belastungs-EKG nachgewiesen werden können (Kristiansen, 1961). So wurden auch Arrhythmien, die nach chronischer Applikation von Imipramin bei Belastung auftraten, beobachtet (Boakes et al., 1973).

Kardiotoxische Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva und von Chlorpromazin wurden zahlreich in Tierexperimenten nachgewiesen. Sigg et al. (1963) konnten zeigen, daß der blutdrucksenkende Effekt von Imipramin bei anästhesierten Hunden durch direkte Wirkung von Imipramin am Herzen ausgelöst wird. Marmo et al. (1972) fanden, daß Imipramin, Desmethylimipramin und Noxiptilin zu EKG-Veränderungen bei der anästhesierten Ratte führten; am perfundierten Meerschweinchenherzen wiesen sie einen negativ inotropen und chronotropen Effekt nach. Aus in vivo und in vitro Versuchen am Katzen- und Meerschweinchenvorhof folgerten Greeff und Wagner (1969, 1971), daß bei Anwendung von Imipramin, Desmethylimipramin und anderen Antidepressiva mit einer Abnahme der Herzleistung und einer Sensibilisierung der Herzen gegen direkt wirkende Sympathomimetika zu rechnen ist. Barth und Muscholl (1974) konnten am isolierten Kaninchenherzen durch sympathische Nervenreizung Arrhythmien erzeugen, wenn Doxepin oder Desmethylimipramin in der Perfusionsflüssigkeit enthalten war, nicht aber nach Gabe von Iprindol.

Seit langem ist bekannt, daß trizyklische Antidepressiva die Wirkung von Noradrenalin verstärken (Sigg, 1959; Haefely et al., 1964; Stone et al., 1964; Greeff und Wagner, 1969). Schaeppi (1960) behauptete ferner, daß diese Verstärkung der Noradrenalinwirkung durch Antidepressiva auf eine herabgesetzte Inaktivierung zurückzuführen ist, wobei er eine Enzymhemmung ausschloß. Das konnten dann Hertting et al. (1961) präzisieren, indem sie feststellten, daß einige Antidepressiva und Chlorpromazin die Aufnahme von exogenem Noradrenalin in sympathisch innerviertes Gewebe hemmten. Sowohl für endogenes, d.h. aus der Nervenendigung freigesetztes, als auch für exogenes Noradrenalin stellt die Aufnahme in die Nervenzelle den bedeutendsten Inaktivierungsmechanismus dar. Extraneuronale Aufnahme und enzymatischer Abbau spielen nur eine geringe Rolle, wenn die Innervationsdichte des Gewebes groß und die neuromuskuläre Entfernung klein ist, wie am Herzen (Trendelenburg, 1972). Es wurde demonstriert, daß diese Aufnahmehemmung in einer Störung des Amintransports durch die Axonmembran („membrane pump“) begründet ist (Lindmar und Muscholl, 1964; Carlsson und Waldeck, 1965; Malmfors, 1965).

Dieser Amintransport folgt der Michaelis-Menten-Kinetik (Dengler et al., 1962; Iversen, 1963; Jonsson et al., 1969; Sachs, 1970). Eine Hemmung der „membrane pump“ bedeutet, daß die Konzentration des Amins im synaptischen Spalt steigt und somit auch das Angebot am Rezeptor. Eine gesteigerte Wirkung des angebotenen Noradrenalins ist die Folge.

Die Aufnahme von Noradrenalin in Nervengewebe und ihre Hemmung durch Pharmaka wurde mit verschiedenen Methoden an verschiedenen Organen gemessen. Es sind im Grunde zwei Methoden, die jeweils verschieden modifiziert wurden. Zum einen kann man die Akkumulation messen, denn sympathisch innerviertes Gewebe akkumuliert exogen angebotenes Noradrenalin. Hierbei kann man einerseits die Zunahme der Noradrenalinkonzentration des Gewebes gegenüber der Konzentration des endogenen Noradrenalins nach Verabreichung von l-Noradrenalin (Muscholl, 1960, 1961; Strömblad und Nickerson, 1961; Campos und Shideman, 1962) oder die Konzentrierung von ^3H -Noradrenalin im Gewebe nach Gabe von d,l ^3H -Noradrenalin messen. Die Gabe von markiertem Noradrenalin kann einmal durch parenterale Applikation erfolgen; die Tiere werden dann getötet und die Organe entfernt (Hertting et al., 1961). Iversen (1964) bestimmte die Konzentration von ^{14}C -Noradrenalin in perfundierten Organen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, daß Gewebsschnitte in ein Organbad gelegt werden, das markiertes Noradrenalin enthält (Dengler et al., 1961; Ross und Renyi, 1964). Bei diesen Akkumulationsversuchen muß man bedenken, daß hierbei die Nettoaufnahme von Noradrenalin durch die Axonmembran unterschätzt wird, da ein bestimmter Anteil des intraneuronalen Noradrenalins verlorengeht, z.B. durch enzymatischen Abbau und Freisetzung. Mit Eliminationsversuchen kann man gut die Nettoaufnahme am Herzen bestimmen (Trendelenburg, 1972): Werden Herzen mit einer noradrenalinhaltigen Lösung perfundiert, so vergrößert sich die arteriovenöse Differenz von Noradrenalin durch Aufnahme desselben in das Gewebe. Bilanzversuche von Lindmar und Muscholl (1964) zeigten am isolierten Rattenherzen, daß die aus der Perfusionsflüssigkeit verschwundene Noradrenalinmenge (eliminierte Menge) mit der in das Herz aufgenommenen nahezu übereinstimmt. Bei dieser Methode bleibt die dem Organ angebotene Noradrenalinkonzentration immer konstant.

Die Wirkung verschiedener trizyklischer Antidepressiva und von Chlorpromazin auf die Noradrenalinaufnahme wurde mit den vorher beschriebenen Methoden an vielen geeigneten Organen untersucht. Hertting et al. (1961) wiesen an Herz, Milz und Nebenniere der Katze eine Aufnahmehemmung durch Chlorpromazin und Imipramin nach. Das konnte Iversen (1965 b) für beide Pharmaka, außerdem noch für Desmethylimipramin, am perfundierten Rattenherzen bestätigen. An Mäuseherzen stellten Carlsson und Waldeck (1965) für Dibenzepin sowie Lahti und Maikel (1971) für Chlorpromazin, Amitriptylin und Imipramin eine hemmende Wirkung auf die Noradrenalinaufnahme fest. Die aufnahmehemmende Wirkung von Desmethylimipramin wurde ferner am corpus ciliare (Farnebo und Hamberger, 1971) und am Rattenvorhof (Babulova et al., 1973) nachgewiesen, indem diese Organe mit ^3H -Noradrenalin inkubiert wurden. Am Rattenherzen wiesen Koe und Constantine (1972) für Desmethylimipramin, Imipramin und Doxepin und Sachs und Jonsson (1972) für Desmethylimipramin, Imipramin und Chlorpromazin eine hemmende Wirkung auf die Noradrenalinaufnahme nach. In ihrer Methode etwas verschieden waren Tuck et al. (1972), die die Iris der Ratte in Serum inkubierten, das von Patienten stammte, die mit Chlorpromazin und anderen Substanzen behandelt wurden. Bei diesen Versuchen kann die Bindung der Substanzen an Serumeiweiß berücksichtigt werden. Für Iprindol konnte bisher noch keine Hemmung der Noradrenalinaufnahme nachgewiesen werden (Freeman und Sulser, 1972; Gluckman und Baum, 1969).

In der vorgelegten Arbeit wurden Doxepin, Noxiptilin, Desmethylimipramin, Chlorpromazin, Dibenzepin und Iprindol in Eliminationsversuchen am isolierten Kaninchenherzen untersucht. Diese trizyklischen Antidepressiva und Chlorpromazin wurden bisher noch nicht unter gleichen Bedingungen getestet und ein Vergleich ihrer Wirkungsstärken

vorgenommen. Zwar wurden in der Literatur viele Arbeiten über trizyklische Antidepressiva veröffentlicht, aber nur wenige Autoren gaben die Dosis an, die die Noradrenalin Aufnahme um 50 % hemmte (HD₅₀). So ist es das Ziel dieser Arbeit, die aufnahmehemmende Wirkung in Abhängigkeit von der Konzentration des Pharmakons in der Perfusionsflüssigkeit zu testen und dann für jedes Pharmakon die Konzentration zu ermitteln, die zu einer 50%igen Hemmung der Noradrenalin Aufnahme führt. Die Vorteile von Eliminationsversuchen wurden oben dargestellt. Das Kaninchenherz ist bekannt als geeignetes Präparat zur Untersuchung der Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit (Lindmar und Muscholl, 1964; Muscholl und Weber, 1966; Starke, 1972). Barth und Muscholl (1974) wiesen an diesem Präparat die arrhythmieerzeugende Wirkung von Desmethyylimipramin und Doxepin nach. Unter dem Einfluß von Iprindol gelang das nicht. Die Autoren hielten es allerdings für unwahrscheinlich, daß die Hemmung der Noradrenalin Aufnahme per se zur Auslösung von Arrhythmien führte. Sie glaubten vielmehr, daß trizyklische Antidepressiva die Überleitungszeit am AV-Knoten verlängerten und dadurch bei Anwesenheit von durch Nervenreizung freigesetztem Noradrenalin Arrhythmien auslösten. Die hemmende Wirkung auf die Noradrenalin Aufnahme durch trizyklische Antidepressiva könnte für das minutenlange Andauern der Arrhythmien verantwortlich gewesen sein, weil dadurch die Wirkung des freigesetzten Noradrenalins verlängert würde. Die Wirkung einiger dieser trizyklischen Antidepressiva und von Chlorpromazin auf die Noradrenalin Aufnahme wurde zwar schon an verschiedenen Präparaten getestet, aber quantitative Ergebnisse an Kaninchenherzen, die unter gleichen Bedingungen erzielt wurden wie sie bei der Untersuchung der Arrhythmien durch Barth und Muscholl (1974) vorlagen, stehen nicht zur Verfügung. So kann meine Arbeit auch helfen, der Antwort auf die Frage näherzukommen, ob ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Noradrenalin Aufnahme und den Arrhythmien besteht, die durch trizyklische Psychopharmaka ausgelöst werden.

B. METHODEN

1) Perfusion der isolierten Kaninchenherzen

Die Versuche wurden an 73 nach Langendorff durchströmten Herzen 1350 – 2500 g schwerer Kaninchen durchgeführt. Die zur Perfusion verwendete Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: 8,0 g NaCl, 0,2 g CaCl₂, 0,1 g MgCl₂, 1,0 g NaHCO₃, 0,05 g NaH₂PO₄, 1,0 g Glukose, Aqua dest. ad 1000 ml. Zugesetzt wurden 10⁻⁵ g/ml Ascorbinsäure, oxigeniert wurde mit einem Gemisch von 95 % O₂ und 5 % CO₂. Ein Thermostat hielt die Temperatur der zur Perfusion verwendeten Lösung konstant, so daß die aus dem Herzen tretende Flüssigkeit eine Temperatur von $35,64 \pm 0,07$ °C ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ aus 51 Bestimmungen) hatte. Mittelwerte werden stets (in der üblichen $\pm$ Schreibweise) gemeinsam mit der Standardabweichung des arithmetischen Mittels angegeben. Eine dem Herzen vorgeschaltete Perfusionspumpe sorgte für einen konstanten Koronardurchfluß von 25 ml/min. Der Totraum der Langendorffapparatur, bestehend aus Vierendeelhahn und Aortenkanüle, ließ beim Wechseln der Perfusionsflüssigkeit eine 15 Sekunden dauernde Latenzzeit entstehen, bis die jeweils neue Lösung ihre Wirkung am Herzen zeigte.

2) Registrierung der mechanischen Herzaktionen und der Herzfrequenz

Die Spannungsentwicklung von Kammer und Vorhof wurde nach der von Beckett (1970) angegebenen und von Fozard und Muscholl (1971) modifizierten Methode transversal registriert. Dazu wurde ein Faden in der Wand des rechten Ventrikels befestigt, ein zweiter an der Spitze des rechten Herzohres. Beide Fäden wurden getrennt an zwei Dehnungsmeßstreifen (Modell Grass FT 0,03) fixiert. Zwei zusätzliche Fäden wurden zu beiden Seiten des Herzens im septalen Ventrikelgewebe fest eingebunden. Sie wurden in einem Winkel von etwa 120° zueinander und zu dem registrierenden Faden fixiert, wobei alle Fäden in einer Ebene lagen. Dadurch hinderten die Fixationsfäden das schlagende Kaninchenherz an einer Rotationsbewegung. Kammer und Vorhof hatten eine diastolische Vorspannung von 10 g bzw. 1 g. Die registrierten Spannungen wurden über die erwähnten Dehnungsmeßstreifen getrennt auf zwei Kanälen eines Hellige-Programm-19-Direktschreibers wiedergegeben. Aus der Spannungsregistrierung des rechten Ventrikels wurde außerdem über einen Impulszähler (Hellige-Tönnies Type 19-4/8) die Ventrikelfrequenz bestimmt. Für ihre fortlaufende Registrierung wurde ein dritter Kanal verwendet (siehe Abb. 1). Diese Art der Registrierung erlaubt eine unabhängige Aufzeichnung der Aktionen von Kammer und Vorhof. Dies kann, wie Fozard und Muscholl (1971) zeigten, bei der unterschiedlichen Wirkung von Pharmaka auf Vorhof und Kammer von Bedeutung sein.

3) Versuchsablauf

Ungefähr 15 Minuten nach Beginn der Perfusion und etwa 7 Minuten nach Beginn der transversalen Registrierung wurde mit einer 20minütigen „Vorphase“ begonnen, der sich die ebenfalls 20minütige Noradrenalinperfusion anschloß (siehe Abb. 1). Das Noradrenalin wurde einer Stammlösung von 10⁻⁴ g/ml entnommen und 10 Minuten zuvor in 1000 ml Tyrodelösung gelöst, so daß diese Lösung Noradrenalin in einer Konzentration von 59 nM (entsprechend 10 ng Base/ml) enthielt. Frühere Untersuchungen (Lindmar und Muscholl, 1964; Muscholl und Weber, 1966) zeigten, daß diese niedrige

NoradrenalinKonzentration geeignet ist, um eine Hemmung der Elimination durch einen Hemmstoff der Noradrenalin Aufnahme zu erfassen, denn der Aufnahmemechanismus des Noradrenalins durch die Axonmembran ist bei dieser Konzentration noch nicht gesättigt und der Mechanismus für die extraneuronale Noradrenalin Aufnahme („uptake₂“) noch nicht aktiviert (Iversen, 1965 a). Es erweist sich außerdem von Vorteil, daß Frequenz und Kontraktionsamplitude des Herzens von dieser Konzentration nur wenig stimuliert werden. Diese noradrenalinhaltige Lösung wurde in einem der beiden Vorratsgefäße der Langendorffapparatur vorgewärmt und mit Sauerstoff durchperlt. Mit dieser vorgewärmten Lösung wurde auch der Totraum des Vierwegehahnes der Langendorffapparatur vor Beginn der Noradrenalinperfusion durchspült. So trafen beim Umschalten von Tyrode- auf noradrenalinhaltige Lösung Perfusionsflüssigkeiten gleicher Temperatur aufeinander. Ein unerwünschter temperaturbedingter Anstieg der Spannungsentwicklungen wurde somit vermieden.

Nach Umschalten von Tyrode- auf Noradrenalinlösung wurde das Perfusat der ersten vier Minuten verworfen, da sich in dieser Zeit das Gleichgewicht für die Verteilung von Noradrenalin im Extrazellulärraum einstellt (Lindmar und Muscholl, 1964). Während der folgenden 16 Minuten wurde das Perfusat zur Bestimmung des Noradrenalin Gehaltes in vier Portionen zu je 100 ml in Bechergläser gesammelt. Durch Vorgabe von 1 n H₂SO₄ wurde ein pH von 3 eingestellt. Vor und nach Noradrenalinperfusion wurden der Apparat je 50 ml Noradrenalin enthaltende Tyrodelösung zu Ausbeutebestimmungen entnommen. Die in den Perfusatsproben vorhandene Noradrenalinmenge wurde mit dem Mittelwert beider Ausbeutebestimmungen korrigiert. Die korrigierte Noradrenalinmenge der Perfusatsproben wurde als Prozentsatz des mit der Tyrodelösung angebotenen Noradrenalins ausgedrückt. Die Menge des angebotenen Noradrenalins ergab sich aus der Größe des Durchflusses (Abweichungen der Perfusionspumpe vom erwünschten Vierminutenvolumen von 100 ml wurden für jede Perfusatsprobe korrigiert). Aus der Differenz zwischen angebotener und im Perfusat wiedergefundener Noradrenalinmenge ließ sich die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit durch das Herz bestimmen. Die eliminierte Noradrenalinmenge entspricht dabei der vom Herzen aufgenommenen Menge (Lindmar und Muscholl, 1964).

Die zu untersuchenden Pharmaka wurden in Tyrodelösung gelöst und diese während der „Vorphase“ 20 Minuten lang perfundiert. Anschließend wurde zusätzlich zu dem Pharmakon Noradrenalin für 20 Minuten perfundiert. An ein und demselben Herzen wurde nur eine Substanz in einer Konzentration getestet. Dabei wurden die Konzentrationen der trizyklischen Antidepressiva bzw. von Chlorpromazin so gewählt, daß etwa gleich viele Versuche mit mehr und mit weniger als 50%iger Hemmung der Elimination von Noradrenalin erzielt wurden.

10 min

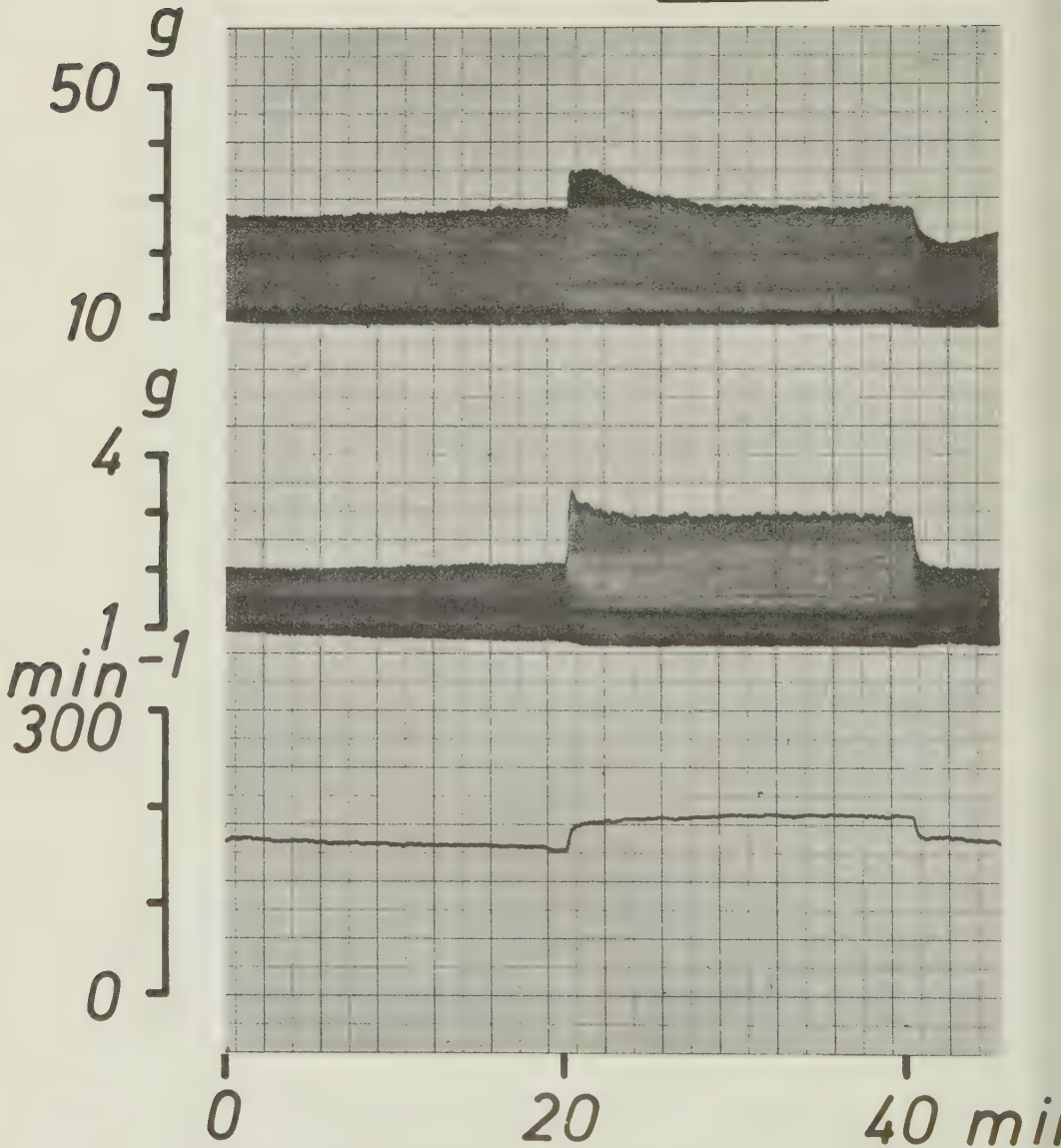


Abb.1:

Beispiel der mechanischen Registrierung der Herzaktionen am perfundierten Kaninchenherzen. Oberer Kanal zeigt die Spannungsentwicklung der rechten Kammer (g), mittlerer die Spannungsentwicklung des rechten Vorhofes (g), unterer die Registrierung der Herzfrequenz (Schläge/min).

0.—20. min: Vorphase: Perfusion der Kaninchenherzen mit in Tyrodelösung gelösten Psychopharmaka.

21.—40. min: Noradrenalinperfusion: Perfusionslösung enthält zusätzlich zum Psychopharmakon Noradrenalin 59 nM.

4) Isolierung von Noradrenalin aus den Perfusaten

Das im Perfusat und in den beiden Ausbeuteproben vorhandene Noradrenalin wurde nach von Euler und Orwen (1955) bei einem pH von 8,8 (automatischer Titrator) an Al_2O_3 adsorbiert. Die Adsorption an Al_2O_3 ist spezifisch für Dihydroxyphenylverbindungen (von Euler und Orwen, 1955). Außerdem wurde in gesonderten Versuchen nachgewiesen, daß die in der vorliegenden Arbeit getesteten Pharmaka (Doxepin, Noxiptilin, Desmethylimipramin, Chlorpromazin, Dibenzepin, Iprindol) nicht mit der Bestimmung von Noradrenalin interferieren. Nach Waschen des Al_2O_3 mit Aqua dest. wurde das Noradrenalin mit 0,5 n H_2SO_4 eluiert (Lindmar und Muscholl, 1964). Die Bestimmung des Noradrenalins erfolgte fluorometrisch.

5) Fluorometrische Bestimmung des Noradrenalins

In aliquoten Teilen der Al_2O_3 - Eluate von Perfusaten und Ausbeuteproben wurde Noradrenalin nach der von Bertler et al. (1958) modifizierten Trihydroxyindolmethode fluorometrisch bestimmt. Dabei wird Noradrenalin durch Kaliumferricyanid zu Noradrenochrom oxidiert, das in fluoreszierendes Noradrenolutin umgewandelt wird. Bei der fluorometrischen Messung wurden „innere Standards“ verwendet. Von Probe und „innerem Standard“ wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Der Reagenzienleerwert wurde bestimmt, indem Ascorbinsäure vor Kaliumferricyanid hinzugegeben wurde, um eine Oxidation des Noradrenalins zu verhindern. Die Fluoreszenz wurde bei 520 nm bei einer Anregung von 395 nm mit dem Zeiss-Spektralfluorometer gemessen.

6) Auswertung der Registrierung der mechanischen Herzaktionen und der Herzfrequenz

Mechanogramme wurden angefertigt, um den Erfolg der Präparation zu überprüfen. Nur so konnte festgestellt werden, ob das Herz rhythmisch schlug und ob die Spannungsentwicklungen konstant blieben. Außerdem konnte man mit Hilfe des Mechanogramms die geforderten diastolischen Vorspannungen von Kammer und Vorhof genau einstellen.

Erst wenn diese Versuchsbedingungen erreicht waren, wurde der Versuch mit dem Beginn der Vorphase gestartet. Besonders wichtig erwies sich die Kontrolle des Herzrhythmus, denn die Eliminationswerte arrhythmisch schlagender Herzen konnten nicht gewertet werden.

7) Substanzen

Folgende Substanzen wurden verwendet:

Chlorpromazin · HCl (Bayer AG, Leverkusen); Desmethylimipramin · HCl (Ciba-Geigy AG, Basel); Dibenzepin · 2 HCl (Wander GmbH, Frankfurt/Main); Doxepin · HCl (razemische Mischung mit 13 – 19 % des cis – Isomers), (Boehringer Mannheim GmbH); Iprindol · HCl (Wyeth-Pharma GmbH, Münster); (–) – Noradrenalin-Base (Farbwerke Hoechst, Frankfurt(M)-Höchst); Noxiptilin · HCl (Bayer AG, Leverkusen).
Alle Substanzen wurden als Molaritäten angegeben (Mol Substanz/l = M).

C. ERGEBNISSE

I. Die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit (Kontrollversuche)

Während der ganzen Versuchsreihe wurden regelmäßig Kontrollexperimente durchgeführt; insgesamt zehn. Die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit während der Durchströmung des isolierten Kaninchenherzens wurde untersucht, indem den Kaninchenherzen Noradrenalin 59 nM in Tyrodelösung angeboten wurde. Der Mittelwert aller Ausbeutebestimmungen (siehe Methodik) vor und nach Noradrenalinperfusion betrug $60,7 \pm 0,8 \%$ ($N = 132$). Werden die Eliminationsmittelwerte aller ersten, zweiten, dritten und vierten Perfusatproben (siehe Methodik) zusammengestellt, so ergeben sich folgende Werte: $51,6 \pm 1,8 \%$, $48,1 \pm 2,0 \%$, $50,7 \pm 3,6 \%$, $48,3 \pm 3,1 \%$. Somit waren die Unterschiede zwischen den Proben vernachlässigbar. Nimmt man den gemeinsamen Mittelwert, so wurden $49,6 \pm 1,3 \%$ ($N = 10$) der angebotenen Noradrenalinmenge aus der Perfusionsflüssigkeit eliminiert. Das bedeutet, daß z.B. eine 50%ige Hemmung der Noradrenalin Aufnahme dann vorliegt, wenn eine Elimination von $24,8 \%$ gemessen wird.

15 Sekunden nach Umschalten auf die noradrenalinhaltige Perfusionslösung antwortete das Herz mit einem überschießenden Anstieg von Kammer- und Vorhofspannung, ehe beide sich auf ein konstantes Niveau einstellten, das für die Kammer $19,0 \pm 6,2 \%$ ($N = 10$) und für den Vorhof $113,2 \pm 34,1 \%$ ($N = 10$) über dem Ausgangswert lag. Die Spontanfrequenz betrug $148,2 \pm 5,4$ Schläge/min und stieg während der Perfusion von Noradrenalin um $17,3 \pm 5,0 \%$ ($N = 10$) an (siehe Abb. 1). Nach 5 Minuten lang dauerndem Ausspülen des Noradrenalins aus dem Extrazellulärraum zeigte sich, daß die Spannungsentwicklung der Kammer $24,6 \pm 1,9 \%$ unter dem Wert vor Beginn der Noradrenalinperfusion lag, während sich die Spannungsentwicklung des Vorhofes und die Herzfrequenz unter gleichen Bedingungen nicht um nennenswerte Beträge verändert hatten.

II. Die Wirkung von Pharmaka auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit

1) Doxepin

Die Wirkung von Doxepin wurde an sieben Kaninchenherzen mit je vier Perfusatproben geprüft. Dabei wurden Konzentrationen von 10^{-9} bis 10^{-6} M in dekadischen Abständen gewählt. Mit 10^{-8} M wurden zwei, mit 10^{-6} M drei und mit den übrigen Konzentrationen wurde jeweils nur ein Herz getestet. Als Eliminationswert für das einzelne Herz wurde das arithmetische Mittel über die vier Perfusatproben benutzt. Aus den sieben Eliminationswerten (siehe Tab. 1) ergab sich folgende Regressionsgleichung: $y = -69,38 - 12,41 x$. Die aus der Gleichung errechnete Konzentration von Doxepin, welche die Aufnahme von Noradrenalin in das Herz um 50% hemmte (HD_{50}), betrug $2,63 \times 10^{-8} \text{ M}$. In Abb. 2 ist die Regressionsgerade eingezeichnet.

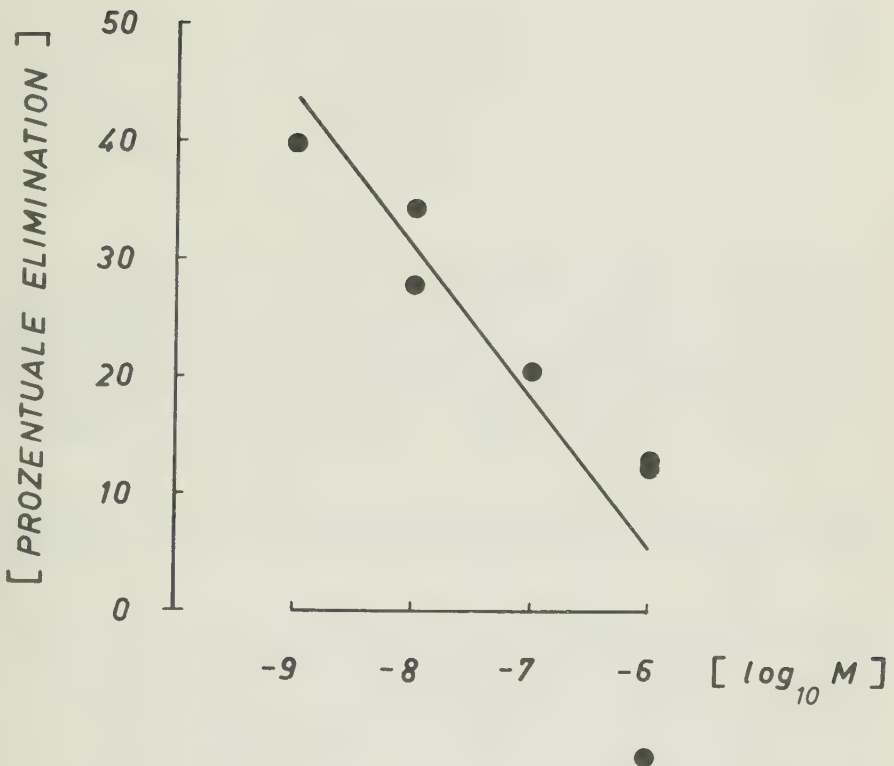


Abb. 2:

Hemmung der Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit durch Doxepin.
Ordinate: Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit in % der angebotenen Noradrenalinmenge.

Abszisse: Konzentrationen von Doxepin in M, log. Maßstab. Gerade veranschaulicht die lineare Regression der Elimination auf die Wirkstoffdosis; die Punkte bezeichnen die einzelnen Beobachtungswerte.

Tab. 1

Die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit unter der Wirkung von Doxepin in % der angebotenen Menge. Angegeben sind Mittelwerte (mit ihren Standardabweichungen) über die vier Perfusatproben für die sieben mit Doxepin getesteten Herzen. N = Anzahl der Perfusatproben.

Herz Nr.	1	2	3	4	5	6	7
Konz M	10^{-9}	10^{-8}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}
$\bar{x}$ (%)	39,8	34,3	27,8	20,5	-12,4	12,3	12,6
$s_{\bar{x}}$	$\pm 1,5$	$\pm 2,4$	$\pm 3,8$	$\pm 2,1$	$\pm 3,7$	$\pm 2,6$	$\pm 2,8$
N	4	4	4	4	4	4	4

2) Noxiptilin

Die Wirkung von Noxiptilin wurde an 10 Kaninchenherzen untersucht. Die Herzen wurden mit Konzentrationen von 10^{-9} bis 10^{-5} M, wiederum in dekadischen Abständen, perfundiert. Mit 10^{-8} M wurden drei, mit 10^{-7} , 10^{-6} und 10^{-5} wurden je zwei Herzen getestet, während nur ein Herz mit einer Noxiptilinkonzentration von 10^{-9} M durchströmt wurde. Aus den zehn Eliminationswerten *) (siehe Tab. 2) ergab sich die Regressionsgleichung $y = -38,19 - 9,11 x$ mit einer HD_{50} von $1,20 \times 10^{-7}$ M. Die Regressionsgerade ist in Abb. 3 eingezeichnet.

Tab. 2:

Die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit unter der Wirkung von Noxiptilin. Bei Herz Nr. 4 und Nr. 7 ging jeweils eine Perfusatprobe bei ihrer fluorometrischen Bestimmung verloren.

Herz Nr.	1	2	3	4	5	6	7
Konz M	10^{-9}	10^{-8}	10^{-8}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-7}	10^{-6}
$\bar{x}$ (%)	49,7	36,6	25,2	30,7	18,9	33,8	21,2
$s_{\bar{x}}$	$\pm 1,5$	$\pm 1,8$	$\pm 3,9$	$\pm 2,7$	$\pm 1,9$	$\pm 3,7$	$\pm 2,0$
N	4	4	4	3	4	4	3
Herz Nr.	8	9	10				
Konz M	10^{-6}	10^{-5}	10^{-5}				
$\bar{x}$ (%)	21,8	1,7	7,5				
$s_{\bar{x}}$	$\pm 2,6$	$\pm 2,3$	$\pm 3,1$				
N	4	4	4				

*) Definition des Eliminationswertes siehe S. 8

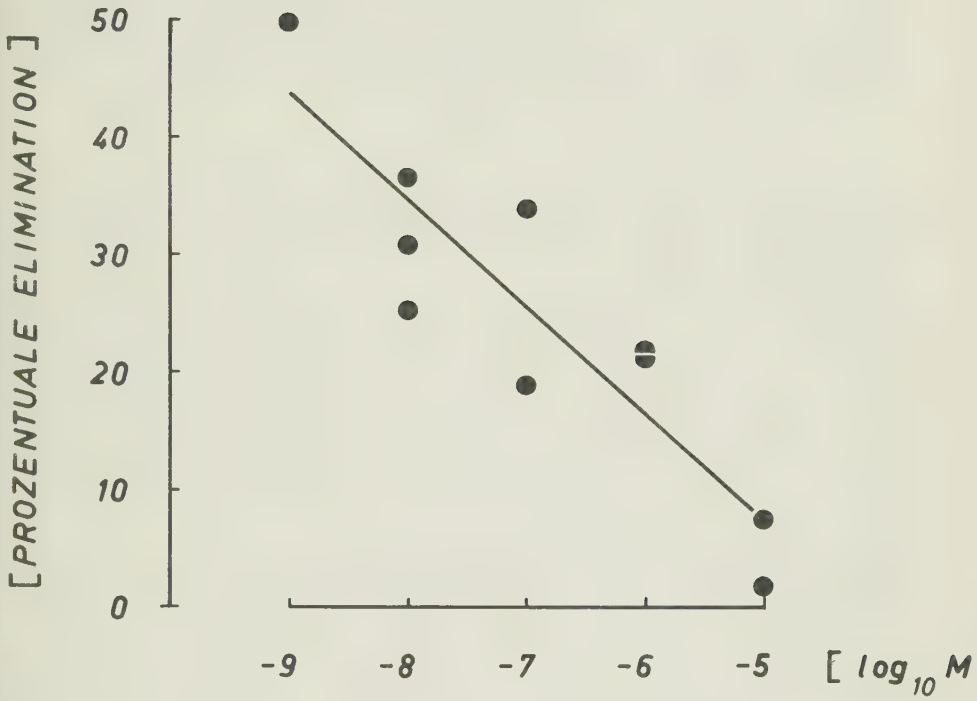


Abb. 3:

Hemmung der Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit durch Noxiptilin.
Erklärung siehe Legende zu Abb. 2.

3) Desmethylimipramin

An 12 Herzen wurde die Wirkung von Desmethylimipramin auf die Elimination von Noradrenalin getestet. Die verwendeten Konzentrationen waren: 10^{-9} , 10^{-8} , $1,3 \times 10^{-8}$, $2,15 \times 10^{-8}$, $4,65 \times 10^{-8}$, 10^{-7} , 10^{-6} M. 10^{-7} und 10^{-6} molare Lösungen wurden jeweils an drei Herzen, $4,65 \times 10^{-8}$ M wurde an zwei Herzen, alle übrigen Konzentrationen wurden an einem Herzen untersucht. Der Eliminationswert des Versuches, bei dem Desmethylimipramin in einer Konzentration von 10^{-9} M geprüft wurde, entsprach einem Wert unter Kontrollbedingungen. Dieser Versuch wurde daher nicht bei der Ermittlung der Regressionsgleichung verwendet. Aus den übrigen elf Eliminationswerten ergab sich die Regressionsgleichung: $y = -84,87 - 16,00 x$ mit einer HD_{50} von $1,42 \times 10^{-7}$ M (siehe Abb. 4, die in Abb. 4 eingezeichneten Eliminationswerte vgl. mit Tab. 3).

Tab. 3:

Die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit unter der Wirkung von Desmethylimipramin. Bei Herz Nr. 8 ging eine der vier Perfusatproben bei ihrer fluorometrischen Bestimmung verloren.

Herz Nr.	1	2	3	4	5
Konz M	10 ⁻⁸	1,3x10 ⁻⁸	2,15x10 ⁻⁸	4,65x10 ⁻⁸	4,65x10 ⁻⁸
$\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$ (%)	46,5 ±1,3	45,8 ±1,5	36,1 ±2,5	38,4 ±3,2	32,8 ±1,9
N	4	4	4	4	4

Herz Nr.	6	7	8	9	10	11
Konz M	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁶	10 ⁻⁶
$\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$ (%)	11,1 ±2,3	17,6 ±2,0	31,8 ±0,8	6,3 ±5,7	21,6 ±2,6	13,8 ±1,7
N	4	4	3	4	4	4

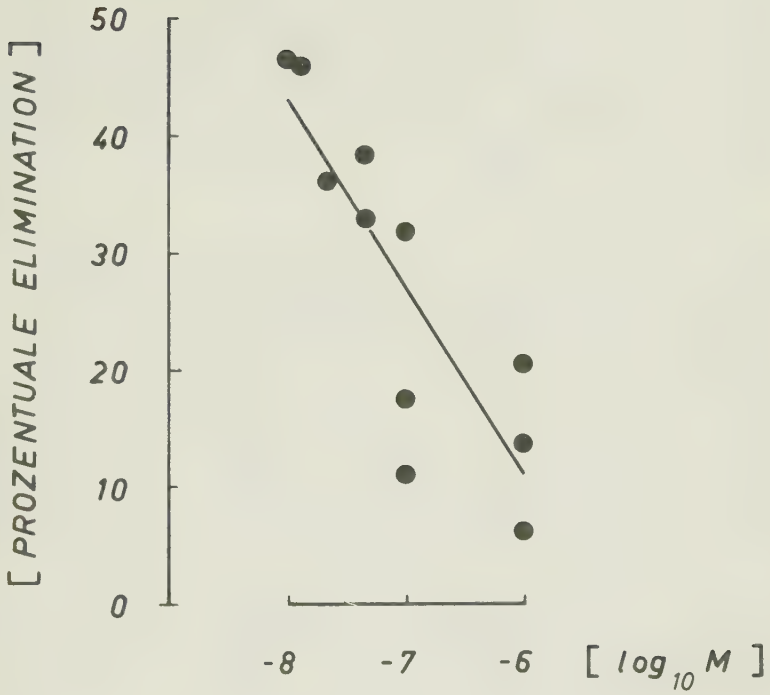


Abb. 4:

Hemmung der Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit durch Desmethylimipramin.

Erklärung siehe Legende zu Abb. 2.

4) Chlorpromazin

Auch das Neuroleptikum Chlorpromazin zeigte eine deutliche Hemmung der Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit des isolierten Kaninchenherzens. Chlorpromazin wurde an 12 Herzen getestet in Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-5} M. Zwischen 10^{-8} und 10^{-7} M wurde noch zusätzlich mit $3,16 \times 10^{-8}$ molarer Chlorpromazininlösung geprüft. Sonst lag zwischen den für die Dosis-Wirkungskurve verwendeten Konzentrationen ein Abstand von einer logarithmischen Einheit. Aus den Eliminationswerten der zwölf getesteten Herzen wurde als Regressionsgleichung $y = -49,18 - 11,02 x$ ermittelt. Die HD_{50} betrug $1,91 \times 10^{-7}$ M. Regressionsgerade und Eliminationswerte der Einzelversuche (vgl. Tab. 4) sind in Abb. 5 dargestellt.

Tab. 4:

Die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit unter der Wirkung von Chlorpromazin. Zwei Proben gingen für Herz Nr. 5 verloren.

Herz Nr.	1	2	3	4	5		
Konz M	10^{-8}	10^{-8}	10^{-8}	$3,16 \times 10^{-8}$	$3,16 \times 10^{-8}$		
$\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$ (%)	53,5 $\pm 3,0$	31,3 $\pm 3,5$	38,8 $\pm 3,7$	28,4 $\pm 2,2$	46,0 $\pm 3,8$		
N	4	4	4	4	2		
Herz Nr.	6	7	8	9	10	11	12
Konz M	$3,16 \times 10^{-8}$	10^{-7}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-5}
$\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$ (%)	27,0 $\pm 1,7$	24,5 $\pm 2,9$	23,8 $\pm 4,6$	19,4 $\pm 2,2$	9,5 $\pm 1,9$	5,2 $\pm 1,9$	14,1 $\pm 4,8$
N	4	4	4	4	4	4	4

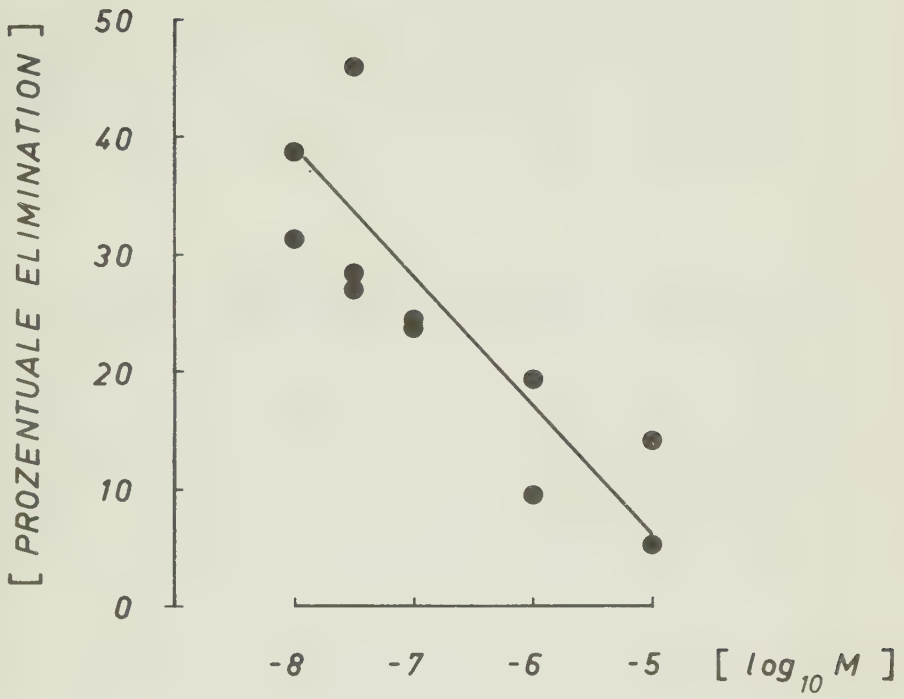


Abb. 5:

Hemmung der Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit durch Chlorpromazin.

Erklärung siehe Legende zu Abb. 2.

5) Dibenzepin

Die wenigsten Herzen wurden für die Darstellung der Dosis-Wirkungskurve von Dibenzepin benötigt. Es waren 7 Herzen. Es wurden Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-5} M in dekadischen Abständen verwendet. Mit jeder Konzentration wurden jeweils zwei Herzen untersucht, außer mit der 10^{-8} molaren Lösung, die nur an einem Herzen getestet wurde. Es zeigte sich, daß ihr Eliminationswert im Kontrollbereich lag. Dieser Versuch wurde dann aus gleichen Gründen wie der Versuch mit der 10^{-9} molaren Lösung von Desmethyylimipramin von der Regressionsrechnung ausgeschlossen. Die Eliminationswerte der übrigen sechs Herzen ergaben folgende Regressionsgleichung: $y = -81,07 - 16,70 x$. Die daraus errechnete HD_{50} betrug $4,68 \times 10^{-7}$ M. In Abb. 6 sind wiederum Regressionslinie und die Eliminationswerte der Einzelversuche (vgl. Tab. 5) eingezeichnet.

Tab. 5:

Die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit unter der Wirkung von Dibenzepin. Eine Probe ging bei ihrer fluorometrischen Bestimmung verloren (Herz Nr. 4).

Herz Nr.	1	2	3	4	5	6
Konz M	10^{-7}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-5}
$\bar{x}$ (%)	44,8	30,7	8,9	21,7	- 3,3	12,0
$s_{\bar{x}}$	$\pm 1,5$	$\pm 1,0$	$\pm 4,8$	$\pm 4,6$	$\pm 1,9$	$\pm 3,0$
N	4	4	4	3	4	4

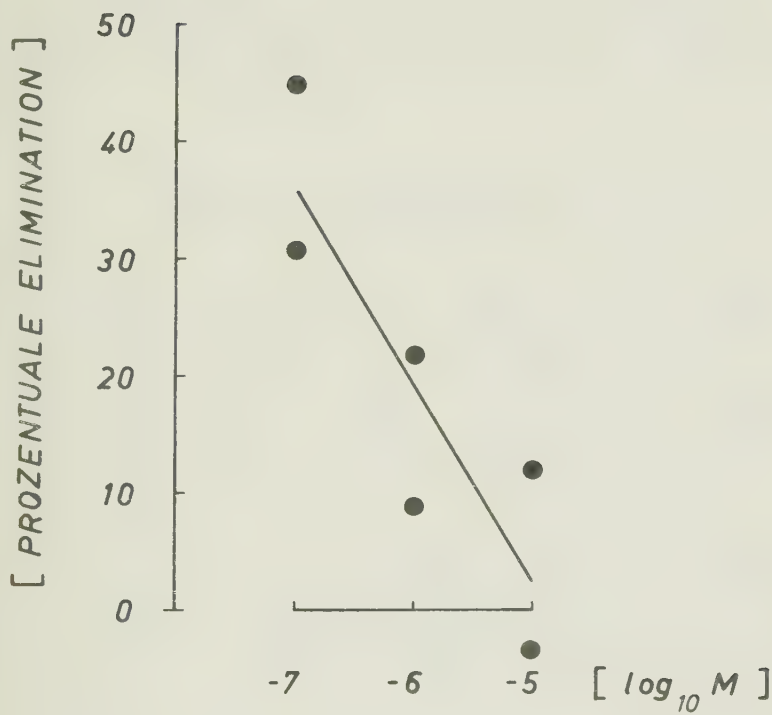


Abb. 6:

Hemmung der Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit durch Dibenzepin.
Erklärung siehe Legende zu Abb. 2.

6) Iprindol

Zehn Herzen wurden mit verschiedenen Konzentrationen von Iprindol behandelt. Die Konzentrationen im einzelnen: 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 5×10^{-6} , 2×10^{-5} M. Einmal wurde mit einer Konzentration von 10^{-8} M, dreimal mit einer Konzentration von 5×10^{-6} M das isolierte Herz perfundiert. Die übrigen Konzentrationen wurden an jeweils zwei Herzen getestet. Der Versuch mit der 10^{-8} M Iprindollösung wurde von der Regressionsrechnung ausgeschlossen. Für die Eliminationswerte der neun übrigen Herzen ergab sich dann die Regressionsgleichung $y = -37,88 - 11,70 x$, zu der eine HD_{50} von $4,47 \times 10^{-6}$ M gehörte. In Abb. 7 ist die Regressionsgerade eingezeichnet mit den Eliminationswerten der Einzelversuche (vgl. Tab. 6).

Tab. 6:

Die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit unter der Wirkung von Iprindol.

Herz Nr.	1	2	3	4	5	6
Konz M	10^{-7}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-6}	5×10^{-6}	5×10^{-6}
$\bar{x}$ (%)	47,5	42,7	22,5	36,9	12,7	31,4
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,7$	$\pm 2,1$	$\pm 2,3$	$\pm 2,8$	$\pm 3,4$	$\pm 3,6$
N	4	4	4	4	4	4
Herz Nr.	7	8	9			
Konz M	5×10^{-6}	2×10^{-5}	2×10^{-5}			
$\bar{x}$ (%)	31,2	11,5	22,9			
$s_{\bar{x}}$	$\pm 3,2$	$\pm 1,4$	$\pm 2,7$			
N	4	4	4			

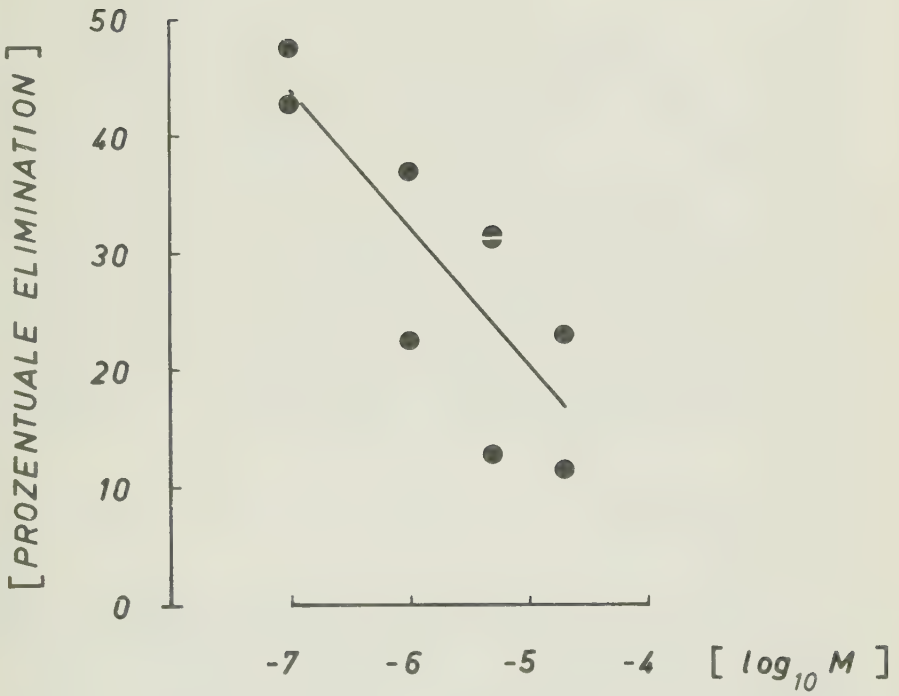


Abb. 7:

Hemmung der Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit durch Iprindol.
Erklärung siehe Legende zu Abb. 2.

7) Zusammenfassung aller Eliminationswerte

In Abb. 8 sind die durch lineare Regressionsfunktionen beschriebenen Dosis-Wirkungs-Beziehungen für alle sechs untersuchten Pharmaka gemeinsam dargestellt. Die parallel zur Abszisse eingezeichnete Gerade schneidet die Ordinate bei 24,8 %. Die Schnittpunkte dieser Geraden mit den Regressionslinien zeigen für jedes Pharmakon die Konzentration an, welche die Aufnahme von Noradrenalin um 50 % hemmte (HD₅₀). Die errechneten Konzentrationen, die zu einer 50%igen Hemmung der Noradrenalin Aufnahme führten, sind in Tab. 7 wiedergegeben. In dieser Tabelle sind die sechs geprüften Pharmaka nach ihrer relativen Wirksamkeit geordnet. Die Hemmung durch Doxepin wurde dabei gleich 100 gesetzt. Es ergibt sich folgende Reihenfolge: Doxepin, Noxiptilin, Desmethyylimipramin, Chlorpromazin, Dibenzepin, Iprindol. Zusätzlich sind noch für jedes Pharmakon Molekulargewicht und Strukturformel dargestellt. Man sieht die allen gemeinsame trizyklische Struktur mit der Seitenkette. Alle haben zwei Benzolringe mit einem für jedes Pharmakon spezifischen heterozyklischen Ring in der Mitte. Die Ausnahme bildet Iprindol, das am wenigsten die Aufnahme von Noradrenalin hemmte. Es besitzt nur einen Benzolring; anstelle des zweiten trägt es einen gesättigten Achterring. Grundstruktur der Seitenkette bildet ein am Stickstoffatom methylierter Propylaminrest. Doxepin, Desmethyylimipramin, Chlorpromazin und Iprindol zeigen diese Art der Seitenkette, die bei Noxiptilin und Dibenzepin modifiziert erscheint. Bei Noxiptilin ist eine CH₂-Gruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt, wogegen bei Dibenzepin ein N-methylierter Äthylaminrest die Seitenkette bildet. Das entstandige Stickstoffatom der Seitenkette ist bedeutsam, da seine Demethylierung ein wichtiger Schritt im Abbau der trizyklischen Antidepressiva und von Chlorpromazin darstellt (Ross et al., 1958; Herrmann und Pulver, 1960).

III. Der Einfluß von Arrhythmien auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit

Wie ich schon vorher im Kapitel zur Methode erwähnte, wurde mit Hilfe der mechanischen Registrierung der Erfolg der Präparation überprüft. Dabei war es wichtig, den Herzrhythmus zu kontrollieren. Nur bei rhythmisch schlagenden Herzen wurde ein Versuch weitergeführt. Schon zu Beginn fibrillierende Herzen wurden verworfen. Bei drei Herzen aber kam es später während der Noradrenalinperfusion zu manifesten Arrhythmien. Die Perfusionsflüssigkeit dieser Herzen wurde ebenfalls von der 4. bis zur 20. Minute in 4 Portionen gesammelt und nachher das darin enthaltene Noradrenalin fluorometrisch bestimmt. Eines der drei Herzen war ein Kontrollversuch. Es wurden $11,6 \pm 2,5$ % des angebotenen Noradrenalins eliminiert, was deutlich vom Kontrollwert von 49,6 % abweicht, der an 10 rhythmisch schlagenden Kaninchenherzen gewonnen wurde. Abb. 9 zeigt das Mechanogramm eines Herzens, das mit 10^{-9} molarer Noxiptilininlösung durchströmt wurde. Man sieht deutlich die Arrhythmien, die sich während der Noradrenalinperfusion manifestierten. Der Eliminationswert aller 4 Perfusatproben ergab einen Wert von $21,4 \pm 3,1$ %. Die Regressionsgerade von Noxiptilin zeigt bei einer Konzentration von 10^{-9} M einen Eliminationswert von 44 % an (siehe Abb. 3).

Mit dem dritten Versuch, den ich in diesem Zusammenhang beschreiben möchte, sollte Desmethyylimipramin in einer Konzentration von $4,65 \times 10^{-8}$ M getestet werden. Hier zeigten sich schon zu Beginn manifeste Arrhythmien, die sich nach Beginn der Vorphase, während der Desmethyylimipramin, in Tyrodelösung gelöst, das Herz durchströmte, besserten. Sie beschränkten sich auf einzelne Extrasystolen. Während der Noradrenalinperfusion kam es dann aber wieder zu stark ausgeprägten Arrhythmien. Der ermittelte Eliminationswert von

51,6 $\pm$ 2,5 % lag im Gegensatz zu den vorherigen Werten bedeutend über dem Wert, den die Regressionslinie für diese Desmethylimipraminkonzentration angibt (vgl. Abb. 4). Alle drei Versuche wurden bei den in vorangehenden Kapiteln dargestellten Ergebnissen nicht berücksichtigt.

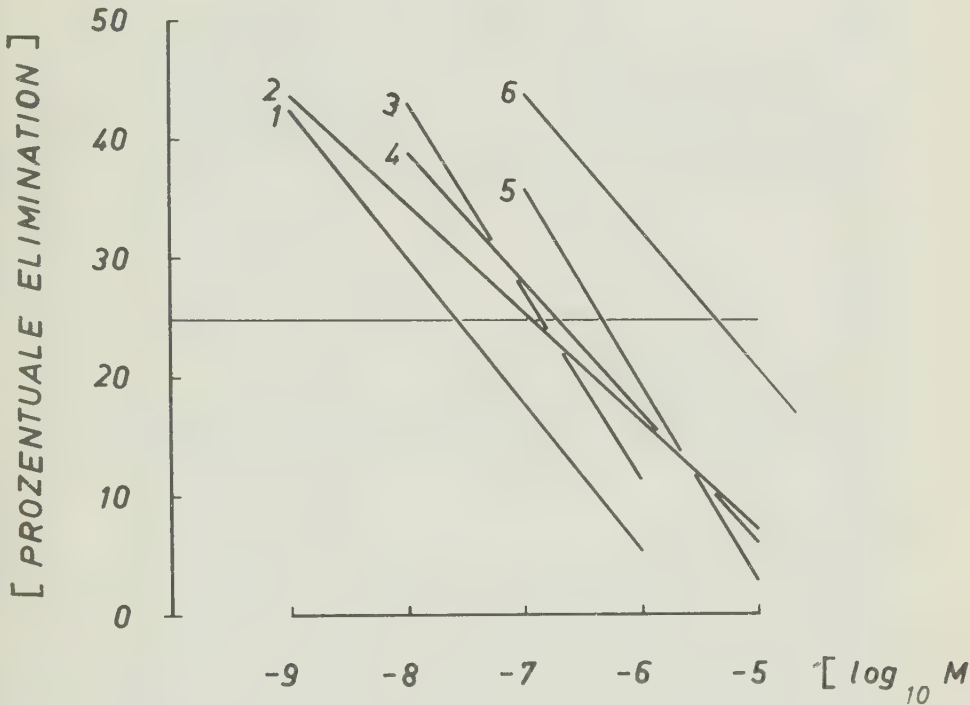
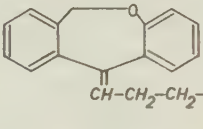
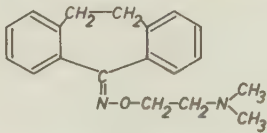
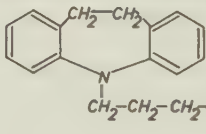
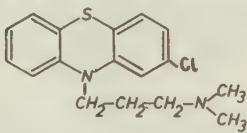
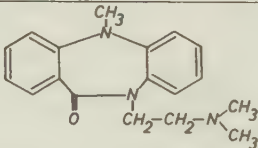
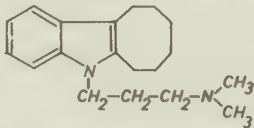


Abb. 8:

Hemmung der Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit durch fünf trizyklische Antidepressiva und Chlorpromazin. Ordinate: Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit in % der angebotenen Noradrenalinmenge. Abszisse: Konzentrationen der Pharmaka in M, log. Maßstab. Die mit den Nummern 1 – 6 bezeichneten Geraden veranschaulichen jeweils die lineare Regression der Elimination auf die Wirkstoffdosis; die parallel zur Abszisse eingezeichnete Gerade schneidet die Ordinate bei 24,8 %, entsprechend dem Wert einer 50%igen Hemmung der Noradrenalinaufnahme.

1 = Doxepin, 2 = Noxiptilin, 3 = Desmethylimipramin, 4 = Chlorpromazin, 5 = Dibenzeplin, 6 = Iprindol.

Pharmakon	Strukturformel	HD 50 [M]	MG des Hydro- chlorids	rel. Wirk- samkeit (x)
DOX		$2,63 \times 10^{-8}$	316	100,0
NOX		$1,20 \times 10^{-7}$	331	21,9
DMI		$1,42 \times 10^{-7}$	303	18,5
CPZ		$1,91 \times 10^{-7}$	355	13,8
DIB		$4,68 \times 10^{-7}$	332	5,6
IPR		$4,37 \times 10^{-6}$	321	0,6

Tab. 7:

Zusammenstellung der auf ihre hemmende Wirkung auf die Noradrenalin-aufnahme unter-suchten Pharmaka, geordnet nach ihrer relativen Wirksamkeit. HD 50 = Konzentration des Pharmakons, welche die Aufnahme von Noradrenalin in das isolierte Herz um 50 % hemmte. DOX = Doxepin, NOX = Noxiptilin, DMI = Desmethylimipramin, CPZ = Chlorpromazin, DIB = Dibenzepin, IPR = Iprindol. Konzentrationen in M. (x): die Hemmung der Noradrenalin-aufnahme durch Doxepin wurde gleich 100 gesetzt.

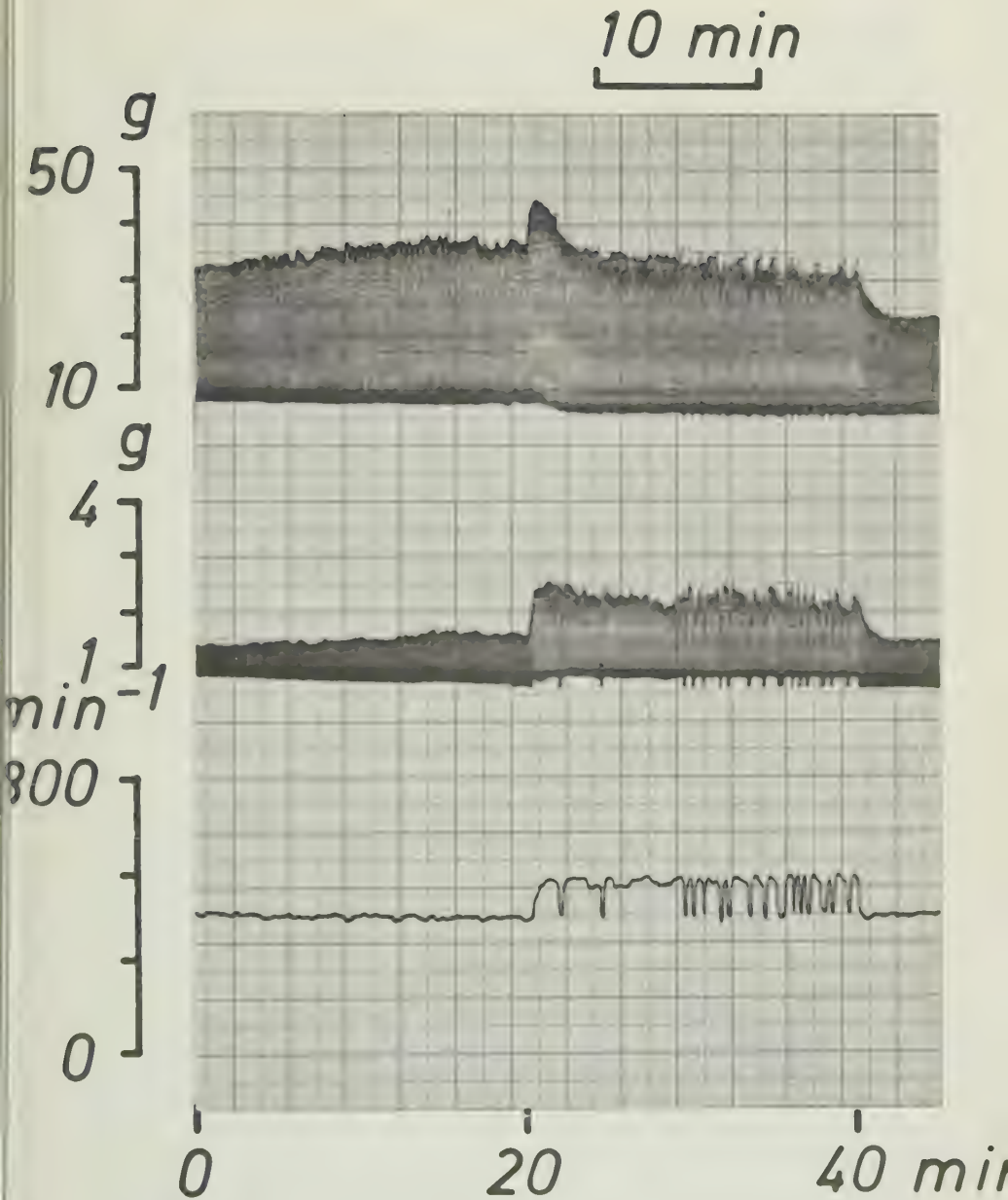


Abb. 9:

Arrhythmien während der Noradrenalinperfusion bei Noxipilin 10^{-8} M. Erklärung siehe Legende zu Abb. 1.

D. DISKUSSION

Alle sechs untersuchten Pharmaka konnten bei Versuchen am isolierten Kaninchenherzen die Aufnahme von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit hemmen. Es gelang, Dosis-Wirkungskurven darzustellen und, wie Tab. 7 zeigt, für jedes Pharmakon die Konzentration anzugeben, die die Noradrenalin Aufnahme um 50 % hemmt (HD₅₀).

Das Pharmakon mit der mit Abstand niedrigsten HD₅₀ und somit stärksten Wirkung auf die Noradrenalin Aufnahme war Doxepin. Auch Koe und Constantine (1972) konnten eine aufnahmehemmende Wirkung von Doxepin nachweisen, aber in ihren Versuchen zeigte sich Doxepin schwächer wirksam als Desmethylimipramin, sogar noch schwächer als Imipramin, dessen Demethylierungsprodukt Desmethylimipramin ist. Dieser Gegensatz scheint in der unterschiedlichen Methode begründet zu sein. Koe und Constantine (1972) untersuchten die Wirkung von Doxepin bei In-vivo-Versuchen an der Ratte. Daß Koe und Constantine mit einer anderen Tierart arbeiteten, scheint weniger wichtig zu sein als daß ihre Versuche in vivo durchgeführt wurden. Eine der vielen Möglichkeiten, daß in vivo andere HD₅₀-Werte als in vitro ermittelt werden, könnte in unterschiedlich schneller Resorption, Verteilung und Inaktivierung der zu vergleichenden Pharmaka begründet sein. Ferner weisen die Autoren selbst darauf hin, daß bei In-vivo-Versuchen mit trizyklischen Antidepressiva, die eine Dimethylamino-Seitenkette tragen, auch der Einfluß der N-demethylierten Metabolite berücksichtigt werden muß. Am Beispiel des Amitriptylins wiesen das Glogner et al. (1973) nach, die nach tödlicher Limbatriol[®]-Intoxikation Serum- und Organspiegel des Amitriptylins und dessen Demethylierungsproduktes Nortriptylin bestimmten. 4 1/2 Stunden nach Einnahme der tödlichen Dosis waren die Serumspiegel beider Pharmaka gering, während in den Organen gegenüber Amitriptylin mehr als doppelt so hohe Konzentrationen von Nortriptylin gefunden wurden, das selbst nicht in Limbatriol[®] enthalten ist. Koe und Constantine (1972) bestimmten den Noradrenalinegehalt der Rattenherzen 90 min nach parentaler Applikation von Doxepin. Zu diesem Zeitpunkt dürfte auch Doxepin schon zu einem großen Teil demethyliert gewesen sein, wenn dies bei Amitriptylin 4 1/2 Stunden nach oraler Einnahme der Fall war.

Um aber die relativ geringere Wirkung von Doxepin gegenüber Desmethylimipramin bei In-vivo-Versuchen erklären zu können, müßte Desmethyldoxepin die Noradrenalin Aufnahme in vivo wesentlich schwächer hemmen als Desmethylimipramin und Doxepin. Entsprechende Untersuchungen liegen aber nicht vor. Eine relativ stärkere Wirkung von Desmethylimipramin gegenüber Desmethyldoxepin könnte die Ursache dafür sein, daß Imipramin die Noradrenalin Aufnahme in vivo stärker hemmt als Doxepin (Koe und Constantine, 1972), obwohl In-vitro-Versuche eine stärkere Wirkung von Doxepin gegenüber Imipramin zeigten (vgl. HD₅₀ von Doxepin dieser Arbeit mit dem von Barth et al. (1975) für Imipramin gefundenen Wert). Wenn Desmethyldoxepin schwächer als Doxepin wirkt, so steht das im Gegensatz zu Beobachtungen von Malmfors (1965), Waldeck (1968) und Maxwell et al. (1969), die herausfanden, daß zahlreiche trizyklische Psychopharmaka mit einer Dimethylamino-Seitenkette wesentlich schwächer wirkten als ihre entsprechenden Monomethyl-derivate. Es scheint möglich, daß Doxepin und Desmethyldoxepin eine Ausnahme von dieser Regel bilden.

Marmo et al. (1972) zeigten am EKG der Ratte, daß Noxiptilin zu Störungen der Erregbarkeit, der Erregungsleitung und der Depolarisation führt. So sind zwar die kardiotoxischen Nebenwirkungen im Tierexperiment nachgewiesen, aber Untersuchungen über die Wirkung von Noxiptilin auf die Noradrenalin Aufnahme scheinen bisher zu fehlen. Mit einer HD₅₀ von $1,29 \times 10^{-7}$ M wurde eine Hemmung der Noradrenalin Aufnahme durch

Noxiptilin gefunden, die ein wenig stärker ist als die von Desmethylimipramin. Noxiptilin ist damit ein relativ starker Hemmer der Noradrenalinaufnahme.

Das wohl am besten untersuchte trizyklische Antidepressivum ist Desmethylimipramin. Seit langem ist seine hemmende Wirkung auf die Noradrenalinaufnahme durch die Axonmembran bekannt. Daher wurde Desmethylimipramin bei vielen Versuchen als Vergleichssubstanz verwendet. Am besten lassen sich meine Ergebnisse mit denen von Fozard und Muscholl (1974) vergleichen, da diese Autoren Desmethylimipramin ebenfalls in Eliminationsversuchen am Kaninchenherzen testeten. Sie untersuchten zwar nur eine Konzentration von Desmethylimipramin ($5,2 \times 10^{-6}$ M), doch deren Eliminationswert ($6,5 \pm 5,2$ %) stimmt mit der in Abb. 4 dargestellten Dosis-Wirkungskurve überein. Iversen (1965) ermittelte am isolierten Rattenherzen mit einer HD_{50} von $1,3 \times 10^{-8}$ M für Desmethylimipramin eine etwa 10mal stärkere Wirkung als die in der vorgelegten Arbeit gefundene. Grund für diesen Unterschied kann einmal sein, daß Iversen die Wirkung von Desmethylimipramin an einer anderen Tierspezies testete, zum anderen maß Iversen nicht die arterio-venöse Differenz, sondern die Akkumulation markierten Noradrenalins. Eine nicht erfaßte Freisetzung von markiertem Noradrenalin kann zu einem fälschlich hohen Wert für die Aufnahmehemmung führen. Die von Farnebo und Hamberger (1971) ermittelte HD_{50} von $1,5 \times 10^{-9}$ M unterscheidet sich von der in dieser Arbeit gefundenen um den Faktor 100. Auch diese Autoren führten wie Iversen Akkumulationsversuche durch, arbeiteten aber mit einem anderen Organ, der Ratteniris. Babulova et al. (1973) inkubierten Rattenvorhöfe in 3H -Noradrenalin. Sie stellten eine Abhängigkeit der Desmethylimipraminwirkung von Inkubationsdauer und Konzentration des Pharmakons im Organbad fest. Für eine 30-minütige Inkubationsdauer ergab sich eine HD_{50} von $1,2 \times 10^{-8}$ M, die mit dem von Iversen (1965) gefundenen Wert identisch ist. Sachs und Jonsson (1972) verwendeten 3H -Metaraminol, das intraneuronal nicht metabolisiert wird, um die Funktion der Membranpumpe für Noradrenalin unter der Wirkung von Desmethylimipramin zu testen. Die Autoren geben zwar keine HD_{50} an, fanden aber, daß Desmethylimipramin stärker die Noradrenalinaufnahme hemmt als Chlorpromazin, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt. Koe und Constantine (1972) testeten Desmethylimipramin bei In-vivo-Versuchen am Rattenherzen. Die relativ stärkere Wirkung von Desmethylimipramin gegenüber Doxepin wurde schon vorher besprochen. Freeman und Sulser (1972) und Carlsson und Waldeck (1965) untersuchten in vivo die Wirkung von Desmethylimipramin an Ratten- bzw. Mäuseherzen jeweils mit einer Dosis von 10 mg/kg und kamen zum gleichen Ergebnis, obwohl Carlsson und Waldeck (1965) 3H -Metaraminol anstelle von 3H -Noradrenalin verwendeten. Es wurden jeweils nur 10 bzw. 9 % der Testsubstanz akkumuliert, die normal ins Herz aufgenommen wird. Ein quantitativer Vergleich in vivo gewonnener Werte mit Ergebnissen, die in vitro erzielt wurden, ist unmöglich, da man die in vivo applizierten Dosen nicht mit den Konzentrationen vergleichen kann, die in vitro einem einzelnen Organ angeboten werden.

Iversen (1965 b) untersuchte Chlorpromazin am isolierten, perfundierten Rattenherzen. War Chlorpromazin 10^{-5} M in der Perfusionsflüssigkeit gelöst, so wurde die Noradrenalinaufnahme zu 88,5 % gehemmt. Dieser Wert stimmt mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein (siehe Abb. 5). Tuck et al. (1972) inkubierten die Iris der Ratte mit 3H -Noradrenalin. Die Autoren geben an, daß die HD_{50} von Chlorpromazin ungefähr einer Konzentration von 10^{-7} entsprechen müsse, was nahe dem Wert liegt, der für eine 50%ige Aufnahmehemmung in dieser Arbeit gefunden wurde ($1,91 \times 10^{-7}$ M). Weitere Untersuchungen wurden in vivo durchgeführt. 20 mg/kg hemmten die 3H -Noradrenalinaufnahme um etwa 80 % (Hertting et al., 1961). Carlsson und Waldeck (1965) beschrieben Versuche an Mäuseherzen mit 3H -Metaraminol. 10 mg/kg Chlorpromazin senkten die 3H -Metaraminolaufnahme auf 42 % des Kontrollwertes. Lahti und Maickel (1971) arbeiteten ebenfalls mit Mäuseherzen. 3,0 mg/kg Chlorpromazin hemmten die 3H -Noradrenalinaufnahme um 50 %.

Carlsson und Waldeck (1965) untersuchten Dibenzeplin in vivo an Mäuseherzen. 30 % des normal ins Herz aufgenommenen ^3H -Metaraminols wurden im Gewebe gefunden. Dibenzeplin wirkte in den Versuchen dieser Autoren damit schwächer als Desmethylinipramin, aber stärker als Chlorpromazin, was nicht mit der in meiner Arbeit gefundenen Reihenfolge übereinstimmt. Sowohl die Abstände der Eliminationswerte der vorliegenden Arbeit als auch die Unterschiede für die ^3H -Metaraminolaufnahme sind nicht groß. Daher könnten die Differenzen der Ergebnisse noch durch Ungenauigkeiten der Methoden erklärt werden. Aber bei beiden Pharmaka, Chlorpromazin und Dibenzeplin, ist der Stickstoff der Seitenkette dimethyliert und Carlsson und Waldeck (1965) führten in vivo Versuche durch. Wäre das Demethylierungsprodukt von Dibenzeplin stärker wirksam als das von Chlorpromazin, könnten die unterschiedlichen Ergebnisse auch dadurch erklärt werden. Entsprechende Untersuchungen liegen aber nicht vor.

Die Wirkung von Iprindol auf die Aufnahme von Noradrenalin durch die Axonmembran wurde in einigen In-vivo-Versuchen untersucht. Gluckman und Baum (1969) konnten an Rattenherzen bis zu einer Dosis von 50 mg/kg keine Wirkung von Iprindol auf die Noradrenalin-aufnahme feststellen. Lahti und Maickel (1971) applizierten Mäusen Iprindol bis zu einer Dosis von 200 mg/kg und kamen zu dem gleichen Ergebnis. Auch Freeman und Sulser (1972) fanden für Iprindol keine hemmende Wirkung bei der von ihnen applizierten Dosis von 10 mg/kg am Rattenherzen. Unter gleichen Bedingungen konnten Freeman und Sulser (1972) eine starke Aufnahmehemmung durch Desmethylinipramin nachweisen. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu dem in dieser Arbeit klar festgestellten hemmenden Einfluß von Iprindol auf die Noradrenalin-aufnahme. Die Wirkung von Iprindol ist zwar gegenüber Doxepin gering (0,6 : 100), aber es konnte eine HD_{50} angegeben werden. Der Widerspruch könnte dadurch erklärt werden, daß die beschriebenen Versuche in vivo durchgeführt wurden und man dabei nicht so hoch dosieren konnte. Ein Problem der hohen Dosierung bei In-vivo-Versuchen dürfte die Kardiodepression sein. So zeigte sich bei den oben beschriebenen Versuchen, daß Iprindol in Konzentrationen, die die Noradrenalin-aufnahme noch nicht vollständig hemmten, bereits kardiodepressiv wirkte. Maxwell et. al (1969) wiesen darauf hin, daß bei trizyklischen Psychopharmaka der mittlere der drei Ringe die beiden äußeren in einem bestimmten Winkel zueinander hält und somit eine Brückenfunktion im Molekül ausübt. Planare Moleküle konnten bei den Versuchen von Maxwell et al. (1969) die Noradrenalin-aufnahme kaum hemmen. Ein solches planares Molekül hatte ein Carbazolderivat, das eine ähnliche Struktur wie Iprindol besitzt. Lahti und Maickel (1971) behaupten, daß Iprindol wegen der fehlenden „proper tricyclic structure“ keine Wirkung auf die Noradrenalin-aufnahme ausübt, obwohl es eine methylierte Propylaminseitenkette trägt. Die Ergebnisse meiner Arbeit zeigen eine schwache, aber keine fehlende Wirkung von Iprindol.

Von 3 arrhythmisch schlagenden Herzen wurden die Eliminationswerte bestimmt. Bei zwei der drei Versuche war die Elimination zu niedrig, bei einem zu hoch. Ein gegenüber rhythmisch schlagenden Herzen geänderter Koronarfluß muß als Ursache der abnormen Eliminationswerte ausgeschlossen werden, da der Koronarfluß durch eine Perfusionspumpe konstant gehalten wurde. Eine „Insuffizienz“ des neuronalen Aufnahmemechanismus scheint möglich. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Bönisch und Trendelenburg (1974) für die extraneuronale Aufnahme von Isoprenalin. Sie beobachteten, daß plötzlich auftretende Arrhythmien die Elimination von Isoprenalin herabsetzten. Da die Autoren ebenfalls den Koronarfluß während ihren Versuchen konstant gehalten hatten, glaubten Bönisch und Trendelenburg (1974) an eine Störung der extraneuronalen Isoprenalin-aufnahme.

Eliminationsversuche am isolierten Kaninchenherzen erwiesen sich als sehr geeignet, die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva und von Chlorpromazin auf die Noradrenalin-aufnahme vergleichend zu testen. Sie sind eine empfindliche Methode, denn auch für ein so schwach wirkendes Pharmakon wie Iprindol, dessen hemmende Wirkung auf die Noradrenalin-aufnahme bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden konnte, wurde eine Dosis-Wirkungskurve dargestellt (siehe Abb. 7). Die Übertragung der am Kaninchenherzen in vitro gewonnenen Werte auf den Menschen ist nicht möglich. Sachs und Jonsson (1972) zeigten, daß die „Membranpumpe“ durch trizyklische Antidepressiva speziesabhängig quantitativ unterschiedlich beeinflußt wird. Um die Wirkung von trizyklischen Psychopharmaka auf die Noradrenalin-aufnahme beim Menschen beurteilen zu können, muß man neben der unterschiedlichen Ei-weißbindung dieser Pharmaka auch ihren Metabolismus berücksichtigen. Dieser könnte, wie oben dargestellt wurde, eine Ursache für die unterschiedlichen in vivo bzw. in vitro ge-wonnenen Ergebnisse sein.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. An isolierten nach Langendorff durchströmten Kaninchenherzen wurde die Wirkung der trizyklischen Antidepressiva Doxepin, Noxiptilin, Desmethylimipramin, Dibenzepin, Iprindol und von Chlorpromazin auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit getestet. Die Herzen wurden dabei mit Tyrodelösung durchströmt, in der zunächst 20 min lang nur das zu untersuchende Pharmakon gelöst war. Dann wurden die Herzen mit einer Lösung durchströmt, die neben dem Psychopharmakon Noradrenalin 59 nM enthielt. Das Perfusat wurde während der Noradrenalinperfusion gesammelt. Aus dem Noradrenalinegehalt des Perfusats, der fluorometrisch bestimmt wurde, ließ sich die eliminierte Menge Noradrenalins ermitteln. Dabei entspricht die eliminierte Menge der in das Herz aufgenommenen Noradrenalinmenge. Die Spannungsentwicklungen von Kammer und Vorhof, sowie die Kammerfrequenz, wurden nach der transversalen Registriermethode aufgezeichnet.
2. Wurde die Elimination von Noradrenalin gemessen, ohne daß Psychopharmaka in der Perfusionslösung enthalten waren, so betrug die Elimination $49,6 \pm 1,3 \%$ ($N = 10$).
3. Für alle getesteten Psychopharmaka konnte eine dosisabhängige Hemmung der Noradrenalin-aufnahme nachgewiesen werden. Aus den erstellten Dosis-Wirkungskurven konnte für jedes Pharmakon die Konzentration ermittelt werden, die die Noradrenalin-aufnahme zu 50 % hemmte (HD_{50}): Doxepin ($10^{-9} - 10^{-6}$ M) $HD_{50} = 2,63 \times 10^{-8}$ M; Noxiptilin ($10^{-9} - 10^{-5}$ M) $HD_{50} = 1,20 \times 10^{-7}$ M; Desmethylimipramin ($10^{-9} - 10^{-6}$ M) $HD_{50} = 1,42 \times 10^{-7}$ M; Chlorpromazin ($10^{-8} - 10^{-5}$ M) $HD_{50} = 1,91 \times 10^{-7}$ M; Dibenzepin ($10^{-8} - 10^{-5}$ M) $HD_{50} = 4,68 \times 10^{-7}$ M; Iprindol ($10^{-8} - 2 \times 10^{-5}$ M) $HD_{50} = 4,37 \times 10^{-6}$ M.
4. An 3 Herzen zeigte sich, daß Arrhythmien die Elimination von Noradrenalin beeinflussen.
5. Verglich man die in der vorgelegten Arbeit bei In-vitro-Versuchen ermittelten Ergebnisse mit Werten, die in vivo erzielt wurden, so zeigte sich, daß in vivo Desmethylimipramin stärker die Aufnahme von Noradrenalin hemmte als Doxepin und Dibenzepin stärker als Chlorpromazin. Dieser Unterschied wird auf die Aktivität der Metabolite zurückgeführt, die in vivo wesentlich zur Wirkung der applizierten Pharmaka beitragen. Die Demethylierung der Seitenkette am Stickstoffatom scheint im Metabolismus der untersuchten Pharmaka eine besondere Rolle zu spielen, da sie rasch nach Aufnahme des Pharmakons in den Körper erfolgt und dabei aktive Hemmer der Noradrenalin-aufnahme entstehen. Eliminationsversuche am Kaninchenherzen sind eine sehr empfindliche Methode, um die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit zu messen, denn auch für Iprindol konnte eine Hemmung der Noradrenalin-aufnahme nachgewiesen werden, was bisher nicht gelang.
6. Für die Ursache des Einflusses von Arrhythmien auf die Noradrenalin-aufnahme wurde eine Schädigung des neuronalen Aufnahmemechanismus für Noradrenalin diskutiert.

F. LITERATURVERZEICHNIS

BABULOVA, A., S.R. BAREGGI, A. BONACCORSI, S. GARATTINI, P.L. MORSELLI and C. PANTAROTTO:

Correlation between desipramine levels and (–)-noradrenaline uptake and chronotropic effect in isolated atria of rats.

Brit. J. Pharmacol. 48, 464–474 (1973)

BARTH, N., M. MANNS and E. MUSCHOLL:

Arrhythmias and inhibition of noradrenaline uptake caused by tricyclic antidepressants and chlorpromazine on the isolated perfused rabbit heart.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 288, 215–231 (1975)

BARTH, N. and E. MUSCHOLL:

The effects of the tricyclic antidepressants desipramine, doxepin and iprindole on the isolated perfused rabbit heart.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284, 215–232 (1974)

BECKETT, P. R.:

The perfused heart preparation: two suggested improvements.

J. Pharm. Pharmacol. 22, 818–822 (1970)

BERTLER, A., A. CARLSSON and E. ROSENGREN:

A method for fluorometric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues.

Acta physiol. scand. 44, 273–292 (1958)

BOAKES, A.J., D.R. LAURENCE, P.C. TEOH, F.S.K. BARAR and L.T. BENEDIKTER:

Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man.

Brit. Med. J. 1, 311–315 (1973)

BÖNISCH, H. and U. TRENDELENBURG:

Extraneuronal removal, accumulation and O-methylation of isoprenaline in the perfused heart.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 283, 191–218 (1974)

BREYER, U. and H. REMMER:

Bestimmung von Amitryptilin und Metaboliten in verschiedenen Organen nach einer tödlichen Vergiftung.

Arch. Toxicol. 28, 176–181 (1971)

CAMPOS, H.A. and F.E. SHIDEMAN:

Subcellular distribution of catecholamines in the dog heart. Effects of reserpine and norepinephrine administration.

Int. J. Neuropharmacol. 1, 13–22 (1962)

CARLSSON, A. and B. WALDECK:

Inhibition of ³H-metaraminol uptake by antidepressive and related agents.

J. Pharm. Pharmacol. 17, 243–244 (1965)

- COULL, D.C., J. CROOKS, I. DINGWALL-FORDYCE, A.M. SCOTT and R.D. WEIR:
Amitriptyline and cardiac disease.
Lancet 1970 II, 590–591
- DENGLER, H.J., H.E. SPIEGEL and E.O. TITUS:
Uptake of tritium-labeled norepinephrine in brain and other tissues of cat in vitro.
Science 133, 1072–1073 (1961)
- DENGLER, H.J., I.A. MICHAELSON, H.E. SPIEGEL and E. TITUS:
The uptake of labeled norepinephrine by isolated brain and other tissues of the cat.
Int. J. Neuropharmacol. 1, 23–28 (1962)
- EULER, U.S. v. and I. ORWEN:
Preparation of extracts of urine and organs for estimation of free and conjugated noradrenaline and adrenaline.
Acta physiol. scand. 33, Suppl. 118, 1–9 (1955)
- FARNEBO, L.-O. and B. HAMBERGER:
Drug induced changes of noradrenaline-release from field stimulated rat iris.
Brit. J. Pharmacol. 43, 97–106 (1971)
- FOZARD, J.R. and E. MUSCHOLL:
A useful muscarinic parameter and the differential recording of atrial and ventricular tension in the perfused rabbit heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 270, 319–325 (1971)
- FOZARD, J.R. and E. MUSCHOLL:
Atropine-resistant effects of the muscarinic agonists McN-A-343 and AHR 602 on cardiac performance and the release of noradrenaline from sympathetic nerves of the perfused rabbit heart.
Brit. J. Pharmacol. 50, 531–541 (1974)
- FREEMAN, J.J. and F. SULSER:
Iprindole-amphetamine interactions in the rat: The role of aromatic hydroxylation of amphetamine in its mode of action.
J. Pharmac. exp. Ther. 183, 307–315 (1972)
- GLOGNER, P., N. HENI, L. HERKEL und G. HÖFER:
Tödliche Limbatriol[®]-F-Intoxikation (mit postmortaler gas-chromatographischer Amitriptylin- und Nortriptylin- Gewebsspiegelbestimmung).
Dtsch. med. Wschr. 98, 2472–2477 (1973)
- GLUCKMAN, M.I. and T. BAUM:
The pharmacology of iprindole, a new antidepressant.
Psychopharmacologia (Berl.) 15, 169–185 (1969)
- GREEFF, K. und J. WAGNER:
Cardiodepressive und lokalanaesthetische Wirkungen der Thymoleptika.
Arzneim.-Forsch. 19, 1662–1664 (1969)

GREEFF, K. und J. WAGNER:

Tierexperimentelle Untersuchungen zur kardiotoxischen Wirkung der Thymoleptika.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1200–1201 (1971)

HAEFELY, W., A. HÜRLIMANN und H. THOENEN:

Scheinbar paradoxe Beeinflussung peripherer Noradrenalinwirkungen durch einige Thymoleptika.
Helv. physiol. Acta 22, 15–33 (1964)

HERRMANN, B. und R. PULVER:

Der Stoffwechsel des Pharmakons Tofranil®.
Arch. Int. Pharmacodyn. 126, 454–469 (1960)

HERTTING, G., J. AXELROD and L.G. WHITBY:

Effect of drugs on the uptake and metabolism of ^3H -norepinephrine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 134, 146–153 (1961)

IVERSEN, L.L.:

The uptake of noradrenaline by the isolated perfused rat heart.
Brit. J. Pharmacol. 21, 523–537 (1963)

IVERSEN, L.L.:

Inhibition of noradrenaline uptake by sympathomimetic amines.
J. Pharm. Pharmacol. 16, 435–437 (1964)

IVERSEN, L.L.:

The uptake of catechol amines at high perfusion concentrations in the rat isolated heart: a novel catechol amine uptake process.
Brit. J. Pharmacol. 25, 18–33 (1965a)

IVERSEN, L.L.:

Inhibition of noradrenaline uptake by drugs.
J. Pharm. Pharmacol. 17, 62–64 (1965b)

JONSSON, G., B. HAMBERGER, T. MALMFORS and CH. SACHS:

Uptake and accumulation of ^3H -noradrenaline in adrenergic nerves of rat iris – effect of reserpine, monoamine oxidase and tyrosine hydroxylase inhibition.
Eur. J. Pharmacol. 8, 58–72 (1969)

KOE, B.K. and J.W. CONSTANTINE:

Blocking ^3H -norepinephrine uptake and some guanethidine induced effects with tricyclic psychotherapeutic drugs.
Arch. Int. Pharmacodyn. 195, 71–80 (1972)

KRISTIANSEN, E.S.:

Cardiac complications during treatment with imipramin (Tofranil)
Acta psychiat. neurol. scand. 36, 427–442 (1961)

LAHTI, R.A. and R.P. MAICKEL:

The tricyclic antidepressants – Inhibition of norepinephrine uptake as related to potentiation of norepinephrine and clinical efficacy.
Biochem. Pharmac. 20, 482–486 (1971)

LINDMAR, R. und E. MUSCHOLL:

Die Wirkung von Pharmaka auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit und die Noradrenalinaufnahme in das isolierte Herz.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 247, 469–492 (1964)

MALMFORS, T.:

Studies on adrenergic nerves.
Acta physiol. scand. 64, Suppl. 248, 1–93 (1965)

MARMO, E., L. COSCIA and S. CATALADI:

Cardiac effects of antidepressants.
Japan. J. Pharmacol. 22, 283–293 (1972)

MAXWELL, R.A., P.D. KEENAN, E. CHAPLIN and B. ROTH:

Molecular features affecting the potency of tricyclic antidepressants and structurally related compounds as inhibitors of the uptake of tritiated norepinephrine by rabbit aortic strips.
J. Pharmacol. exp. Ther. 166, 320–329 (1969)

MOCCETTI, T., P. LICHTLEN, H. ALBERT, E. MEIER und P. IMBACH:

Kardiotoxizität der trizyklischen Antidepressiva.
Schweiz. med. Wschr. 101, 1–10 (1971)

MOIR, D.C., J. CROOKS, W.B. CORNWELL, K. O'MALLEY, I. DINGWALL-FORDYCE, M.J. TURNBULL and R.D. WEIR:

Cardiotoxicity of amitriptyline.
Lancet 1972 II. 561–564

MUSCHOLL, E.:

Die Hemmung der Noradrenalinaufnahme des Herzens durch Reserpin und die Wirkung von Tyramin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 240, 234–241 (1960)

MUSCHOLL, E.:

Effect of cocaine and related drugs on the uptake of noradrenaline by heart and spleen.
Brit. J. Pharmacol. 16, 352–359 (1961)

MUSCHOLL, E. und E. WEBER:

Die Wirkung von Quabain auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit des isolierten Kaninchenherzens.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 255, 309–316 (1966)

ROSS, J.J., R.L. YOUNG and A.R. MAAS:

Dimethylation of chlorpromazine (N-Methyl C¹⁴).
Science 126, 1279–1280 (1958)

ROSS, S.B. and A.L. RENYI:

Blocking action of sympathomimetic amines on the uptake of tritiated noradrenaline by mouse cerebral cortex tissues *in vitro*.

Acta pharmacol. et toxicol. 21, 226–239 (1964)

SACHS, CH.:

Noradrenaline uptake mechanisms in mouse atrium.

Acta physiol. scand. , Suppl. 341, 1–67 (1970)

SACHS, CH. and G. JONSSON:

Noradrenaline uptake mechanisms in human atrium.

Acta pharmacol. et toxicol. 31, 456–470 (1972)

SCHAEPPI, U.:

Die Beeinflussung der Reizübertragung im peripheren Sympathicus durch Tofranil.

Helv. physiol. Acta 18, 545–562 (1960)

SEDAL, L., M.G. KORMAN, P.O. WILLIAMS and G. MUSHIN:

Overdosage of tricyclic antidepressants. A report of two deaths and a prospective study of 24 patients.

Med. J. Aust. 2, 74–79 (1972)

SIGG, E.B.:

Pharmacological studies with Tofranil.

Can. psychiat. Ass. J. 4, 75–85 (1959)

SIGG, E.B., M. OSBORNE and B. KOROL:

Cardiovascular effects of imipramine.

J. Pharm. exp. Ther. 141, 237–243 (1963)

STARKE, K.:

Alpha sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 274, 18–45 (1972)

STONE, C.A., C.C. PORTER, J.M. STAVORSKI, C.T. LUDDEN and J.A. TOTARO:

Antagonism of certain effects of catecholamine depleting agents by antidepressant and related drugs.

J. Pharm. exp. Ther. 144, 196–204 (1964)

STRÖMBLAD, B.C.R. and M. NICKERSON:

Accumulation of epinephrine and norepinephrine by some rat tissues.

J. Pharm. exp. Ther. 134, 154–159 (1961)

TRENDELENBURG, U.:

Factors influencing the concentration of catecholamines at the receptors.

Handbook of exp. Pharmacol. 33, 726–761 (1972)

TUCK, J.R., B. HAMBERGER and F. SJÖQVIST:

Uptake of ^3H -noradrenaline by adrenergic nerves of rat iris incubated in plasma from patients treated with various psychotropic drugs.
Eur. J. clin. Pharmacol. 4, 212–216 (1972)

WALDECK, B.:

Inhibition of amine uptake in the mouse heart by some new thymoleptic drugs.
J. Pharm. Pharmacol. 20, 111–115 (1968)

WILLIAMS, R.B. and C. SHERTER:

Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy.
Ann. intern. Med. 74, 395–398 (1971)

Lebenslauf

Am 16.11.1951 wurde ich als Sohn des Betriebsleiters Heinrich Manns und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Doetsch, in Koblenz geboren. Nach dem vierten Volksschuljahr besuchte ich das Staatliche Eichendorff-Gymnasium Koblenz, an dem ich am 2.6.1970 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend nahm ich zu Beginn des Wintersemesters 1970/71 an der Universität Mainz das Studium der Medizin auf. Hier bestand ich am 5.10.1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 30.3.1973 die ärztliche Vorprüfung. Zum Wintersemester 1973/74 wechselte ich für ein Semester an die Universität Wien. Nach dem Wintersemester 1975/76 beabsichtige ich an der Universität Mainz das medizinische Staatsexamen abzulegen.

Herrn Prof. Dr. E. Muscholl möchte ich für die Überlassung des Themas, für seine Ratschläge und Hilfsbereitschaft bei der Abfassung dieser Arbeit herzlich danken.

Für ihre technische Hilfe möchte ich Fräulein B. Hering meinen besten Dank aussprechen. Ebenso danke ich Herrn Dipl.-Psych. Wellek vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation für seine freundliche Beratung.

